

201128010A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡 辺 守

平成 24 (2012) 年 3 月

序

潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）に代表される炎症性腸疾患（IBD）は、我が国において現在患者数が15万人を超える原因不明の難治性疾患である。いまだ根本的治療法が無く、若年発症患者が多いため、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活のみならず学業・就労に大きな制限を生じ、QOLが大きく損なわれている患者も少なくない。両疾患の絶対数増加の実態を鑑みても、特に重症例においてはその難病としての位置づけは未だ不変である。したがって、病因究明を目指すこと、これを診断・治療体系に反映させること、そして研究成果を広く社会に発信することは、患者QOLの向上という点においても、さらには医療経済・社会経済への貢献という点においてもきわめて重要である。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班は過去35年にわたり、炎症性腸疾患の現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにするとともに、本疾患群に対する厚生労働事業の主要な役割を担ってきた。日比紀文・前班長の後を引き継ぐ形で平成19年度からの3年間研究代表者を努めさせていただく機会をいただいた後、平成22年度から新しい調査研究班を組織した。分担研究者の諸先生のご協力により、班会議の使命でもある診断基準、治療体系の改訂―診療の標準化・重症度基準の見直しに加え、我が国における疫学解析の最新化、質の高い臨床および基礎研究、そして社会に対する班研究成果公表の各々で大きな成果を得ることができ、新研究班2年目となる平成23年度においても、十分な成果をあげることが可能であった。今後も、多くの方からいただいたご助言を受け止め、かつIBD診療・研究を取り巻く急激な変化を見逃すことなく、時代が必要とする調査研究をすすめることで、患者のQOL向上と社会貢献に努めたいと考えている。

新研究班で掲げた新しいプロジェクトの遂行により、患者数の急増により希少疾病から難治例のみが研究対象となる難治性疾患克服対策事業のモデルケースとなりうる可能性があると考えます。また、特定疾患研究35年にわたる疾病構造の変化を総括的に解析し、病因解明と治療応用のための研究を強力に推進し、多施設共同による日本オリジナルの臨床研究成果を海外に発信し、これら成果を患者・一般臨床医など広く社会へ公表することにより、患者QOL向上を図るのみならず、新しい診断と治療の開発・導入により炎症性腸疾患の自然史を変え、医療経済的・社会経済的問題解決に繋がる貢献が可能であると信じている。

実りある研究成果を挙げていただいた分担研究者・研究協力者の諸先生に深謝致したい。また、この研究班のスタートにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいた日比紀文前班長にこの場を借りて感謝致したい。

平成24年3月

研究代表者 渡辺 守

目 次

I. 総括研究報告	1
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
II. 分担研究報告	7
総括的疫学解析プロジェクト	
臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究 武林 亨 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)	7
潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子 (多施設共同・症例対照研究) 廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	17
クローン病のリスク因子に関する多施設共同・症例対照研究 廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	28
患者視線に基づいた研究成果公表・広報活動プロジェクト	
国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動(案) 高後 裕 (旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)	31
診療標準化コアプロジェクト	
潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変 潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変 ～クローン病疑診例の検討～ 松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)	39
診療ガイドライン作成・改訂 炎症性腸疾患診療ガイドラインの作成と改訂 上野 文昭 (大船中央病院)	42
標準化を目指した治療指針の改訂 潰瘍性大腸炎治療指針改訂 松本 譽之 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)	44
クローン病治療指針改訂 松本 譽之 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)	45

画期的な診断・治療の開発プロジェクト—診断面から—

新たなデバイスを用いたクローン病小腸病変の診断と治療

- 本邦クローン病診療におけるカプセル内視鏡検査の位置づけ 46
松本 主之 (九州大学病院消化管内科)

新しい診断デバイス利用による診療の工夫

- クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法— 49
松本 主之 (九州大学病院消化管内科)

- クローン病画像診断におけるCT enterographyの有用性の臨床的検討 51
花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)

癌サーベイランス法の確立

- 潰瘍性大腸炎における炎症性発癌に対するサーベイランス法の確立 53
渡邊 聡明 (帝京大学外科)

潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 —第7報—

- Crohn病に合併した大腸癌のsurveillance program確立の検討— 55
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)

画期的な診断・治療の開発プロジェクト—治療面から—

難治性潰瘍性大腸炎に対する新規治療の位置づけ

- 下部消化管内視鏡による潰瘍性大腸炎モニタリングの実態調査 59
日比 紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

適切な免疫調節剤投与法、infliximab二次無効例に対する対処

- 日本人クローン病における免疫調節剤がインフリキシマブの有効性ならびに
体内動態に与える影響の検討 61
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)

クローン病におけるインフリキシマブ増量の検討

- 血中インフリキシマブ濃度の解析— 64
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)

- 栄養状態がinfliximabの治療効果に及ぼす影響 67
伊藤 壽記 (大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座)

術後infliximab併用による寛解維持効果

- クローン病の外科治療とInfliximab併用療法の効果 (続報) 68
佐々木 巖 (東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野)

外科治療法の現状と工夫

- クローン病の術後長期経過例におけるintestinal failure
(short bowel syndrome)についての調査研究と対策…………… 70
佐々木 巖 (東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野)
- 就学期における潰瘍性大腸炎手術例の成績調査 (第2報)
—外科系メンバーに対するアンケート調査—…………… 72
藤井 久男 (奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部)
- 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変についての調査研究 (第2報)
—肛門科を中心とした全国アンケート調査結果—…………… 74
藤井 久男 (奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部)
- クローン病における下部直腸肛門部生検の検討…………… 76
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)
- 「クローン病肛門部病変のすべて—診断から治療まで」の作成…………… 79
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)

外科治療法の予後

- Crohn病人工肛門造設例の経過、合併症と危険因子の検討—多施設共同研究—…………… 82
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)
- Crohn病の長期予後に関する調査研究
—Crohn病手術後の累積再々手術率およびそのリスクファクターについて—…………… 87
渡邊 聡明 (帝京大学外科)

診療に伴う合併症／副作用および特殊型への対策プロジェクト

- 潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎および血栓症**
炎症性腸疾患における血栓症発症の危険因子に関する研究
—単施設後ろ向き研究の結果からみた多施設共同研究の提案—…………… 89
高後 裕 (旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)
- 炎症性腸疾患におけるCMV腸炎の診断と内視鏡的特徴…………… 94
花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)
- 炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策**
炎症性腸疾患の急性増殖・再燃因子の他施設共同前向き実態調査
(特に感染症との関連) 第2報…………… 95
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性、安全性、有効性に関する研究（中間報告）～（予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究：廣田班）との共同研究～	98
渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学）	
炎症性腸疾患の急性増悪（再燃）における腸管細菌感染症の実態	102
花井 洋行（浜松南病院消化器病・IBDセンター）	
炎症性腸疾患に合併するリンパ増殖性疾患の現状	
我が国におけるIBD患者のリンパ増殖性疾患の現状に関する実態調査	103
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）	
炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策	
炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策	106
三浦 総一郎（防衛医科大学校内科学講座）	
高齢発症炎症性腸疾患患者の治療指針の必要性	
高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握—過去の入院患者に関する多施設へのアンケート調査結果と前向き多施設共同研究の提案—	120
三浦 総一郎（防衛医科大学校内科学講座）	
診療に有用なバイオマーカー開発	
免疫関連バイオマーカーの開発	
自然免疫系による慢性炎症性腸疾患の制御機構に関する研究	123
竹田 潔（大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学）	
腸管の慢性炎症におけるabberant lymphocyte migrationに対するAutotaxin/Lisopholipase Dの関与と阻害効果	126
三浦 総一郎（防衛医科大学校内科学講座）	
胆汁酸によるマクロファージ分化制御機構の解明	130
日比 紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科学）	
大腸上皮および単球細胞におけるamphiregulin-regulating protein (ARP)36によるTNF α 放出制御機構	132
城 卓志（名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学）	
クローン病腸管線維化におけるHeat shock protein 47を分子標的とした治療の可能性	134
千葉 勉（京都大学大学院医学研究科消化器内科学）	
腸炎惹起性メモリーCD4 ⁺ T細胞を標的とした炎症性腸疾患根治療法の開発	138
渡辺 守（東京医科歯科大学大学院消化器病態学）	

DSS誘発性モデルマウスにおける病態制御性樹状細胞の検討	145
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)	
マウスDSS腸炎モデルを用いたsmad2/3リン酸化蛋白発現による 幹細胞マーカーの探索	148
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)	
炎症性腸疾患における糖鎖関連バイオマーカーの開発	150
飯島 英樹 (大阪大学消化器内科学)	
炎症性腸疾患におけるセロトニン関連遺伝子発現の検討	152
石原 俊治 (島根大学医学部内科学講座第二)	
炎症性腸疾患におけるeNOSの役割	155
佐々木 誠人 (愛知医科大学消化器内科)	
ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた潰瘍性大腸炎におけるアミノ酸と TCAサイクル関連分子のプロファイリング	157
吉田 優 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)	
臨床的バイオマーカーの開発	
難治性潰瘍性大腸炎患者におけるTh1型反応からみたバイオマーカー探索	159
石黒 陽 (弘前大学光学医療診療部)	
CAP療法の治療効果予測因子としての温感の有用性	161
飯塚 政弘 (秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)	
疾患特異的バイオマーカーの開発	
潰瘍性大腸炎バイオマーカーhuman neutrophil peptideの腸管への作用	162
坪内 博仁 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学)	
allele解析からみた薬物代謝酵素遺伝子多型による免疫調節剤の有効性、 安全性バイオマーカーの検索	165
内藤 裕二 (京都府立医科大学消化器内科)	
腸内細菌関連バイオマーカーの開発	
クローン病腸内細菌叢の多様性解析：多施設共同研究	168
藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科)	
T-RFLP法を用いた小児炎症性腸疾患患者の腸内細菌叢の解析	171
藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科)	
抗インフリキシマブ抗体測定法の問題点と新たな測定法の開発	173
藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科)	

新規乳酸菌由来の活性物質の同定と腸炎モデル動物による前臨床試験	175
高後 裕 (旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)	
う蝕病原性口腔細菌 (虫歯菌) <i>S. mutans</i> による炎症性腸疾患憎悪の可能性と そのメカニズム・症例対照研究	181
中島 淳 (横浜市大附属病院消化器内科)	
炎症による発癌バイオマーカーの開発	
炎症性発癌におけるDNA損傷応答の意義	183
味岡 洋一 (新潟大学教育研究院医歯学系分子・診断病理学分野)	
MSC依存性血管新生とActivation-induced Cytidine Deaminase (AID)	185
今井 浩三 (東京大学医科学研究所先端医療研究センター癌制御分野)	
Colitic cancerにおけるAtoh1発現の意義	187
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
粘膜修復機構解析と治療応用	
骨髄間葉系幹細胞由来gut trophic factorと腸上皮再生	193
今井 浩三 (東京大学医科学研究所先端医療研究センター癌制御分野)	
大腸上皮幹細胞培養とその臨床応用技術開発	195
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
III. 研究成果に関する一覧	201
IV. 学会発表に関する一覧	221
V. 知的財産権・社会活動報告	245
VI. 研究事業報告	249
VII. 研究成果の別刷り	271
VIII. 研究成果の刊行物	447
IX. 研究班構成	641

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括研究報告書

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 渡辺 守 東京医科歯科大学消化器病態学分野 教授

研究要旨

潰瘍性大腸炎(UC) およびクローン病(CD)は、主として若年者に発症し、再燃と寛解を繰り返しつつ長期にわたり経過することにより、多くは学業期・就労期にある患者 QOL を大きく損なう難治性疾患である。今日なお患者数が増加の一途をたどりいまだ根本的治療が無いことが、医学的見地のみならず社会的にも重要な問題となっている。本調査研究班は、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者 QOL の向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通じ医療財政へ貢献することを目的とし、平成 22 年度より新たに研究を開始した。

前組織が受けた評価に基づく改編をおこない、新しいプロジェクト構成での研究を継続している。すなわち、1) 疫学解析の最新化により疾患構造変化を追究し、発症に関わる環境因子を明らかにすること、2) 多施設間で共有する情報ネットワークを利用し、質の高い臨床研究を推進すること、3) バイオマーカー探索と再生医療の二つをキーワードとした目的志向型基礎研究を展開し、臨床の場に直結する新しい診断・治療法開発を図ること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上と医療経済への貢献を目指すこと、を中心課題とした調査研究を推進している。

平成 23 年度は、掲げた目標に沿った成果をあげることができた。すなわち、個人情報データの電子化が飛躍的に進み、疫学解析の最新値が共有できるようになった。今後はこれら疫学指標が随時公表可能になると期待される。臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準・治療指針・ガイドラインのアップデートがすすみ、順次公表、あるいは公表後のさらなる改訂作業が進んでいる。多施設臨床研究も着実に進行し、その成果は一部すでに公表することができた。基礎研究では、「新しいバイオマーカーの探索」と「新しい再生医療技術の開発」に焦点を絞った研究が成果を出ししつつあり、学術的にもきわめて高い評価を受けることとなった。成果公表・啓発プロジェクトは、市民公開講座や医師への啓発活動を積極的におこない、作成した刊行物も好評であるなど、本研究班の活動が広く認知されることとなった。

疫学、臨床、基礎研究を包括し、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携をもって多面的・複合的にすすめる本調査研究が継続して進展することで、計画期間内で「患者 QOL の向上と医療財政への貢献」のための十分な成果が得られることが期待される。

A. 研究目的

本研究班は、潰瘍性大腸炎(UC)・クローン病(CD)を代表とする難治性炎症性腸疾患に関する基礎・疫学・臨床医学研究を推進し、我が国における本疾患群の診療体系の質的向上を図り、かつこれら情報を広く公開することで、患者 QOL の向上および総国民医療費の抑制を通じた医療財政への貢献を目的とするものである。

UC および CD は、主として若年者に発症し、再燃と寛

解を繰り返しつつ長期にわたり経過することにより、多くは学業期・就労期にある患者 QOL を大きく損なう難治性疾患である。今日なお患者数が増加の一途をたどりいまだ根本的治療が無いことが、医学的見地のみならず社会的にも重要な問題となっている。本疾患につき我が国での最新疫学解析をおこなうこと、病因を究明し新しい治療法を開発すること、優れた臨床研究により診断・治療の科学的根拠を明らかにすること、

診断・治療・重症度分類を改訂すること、そしてこれら最新の研究成果を広く社会に発信することは、患者QOLの向上のみならず厚生労働行政への貢献という点においても重要である。本班は平成19年度より3年間調査研究をおこなった後、平成22年度から新しい班構成のもとでの調査・研究を開始した。

新研究班2年目となる平成23年度においては、前研究班が受けた高い評価とさらなる提案を考慮して、継続課題をさらに発展させるためのプロジェクト、および複数の課題を集約し焦点を絞るプロジェクトに大別し、新しい研究体制のもとでの連携研究を開始した。新しい研究班で掲げた目的は、1) 最新の疫学解析をもちいて疾患構造変化を明確にし、発症に関わる因子を明らかにすること、2) 組織する多施設間でのネットワークを利用した質の高い臨床研究の推進する一方で、診断・治療・重症度分類の随時改訂という臨床コアプロジェクトを継続すること、3) バイオマーカー探索と再生医療の二つをキーワードとし集約する基礎研究を推進し、患者QOLの向上に直結する新しい診断・治療法の開発をはかること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上に寄与することで、総国民医療費の抑制にも寄与することであり、これらを中心的課題とした。

具体的なプロジェクト(p)は以下の通りである。p-A) 総括的疫学解析プロジェクトでは、前研究班で整備した新しい臨床調査個人票を活用し、全国レベルで構築するデータベースを利用した我が国における最新疫学解析、および発症に関わる因子の多施設解析を目指した。p-B) 臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準の改訂、治療指針・ガイドラインの改訂などの本研究班に求められる臨床コア作業をおこなうのみならず、専門施設を網羅した全国ネットワークを最大限に利用し、質の高い多施設臨床研究を継続した。p-C) 基礎研究プロジェクトでは、新規診断・重症度診断・治療法選択の指標となりうるさまざまなバイオマーカーを明らかにするプロジェクト、および消化管再生機構を解明し臨床応用技術開発を目指す再生医療プロジェクトに集約し、目的志向型研究を展開した。p-D) 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクトでは、調査研究の

成果を社会に還元すること、また専門医の育成と一般医家啓発のための活動を継続した。最終的には、これら複数のプロジェクトの有機的連携と効率的な成果の公開により、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者QOLの向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通じ医療財政へ貢献することを目的とした。

【p-A 総括的疫学解析プロジェクト】

- A1) 疾患構造変化の総括
- A2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析

【p-B 臨床プロジェクト】

- B1) 臨床研究シーズ探索ワーキンググループ
 - i) 内科的治療法の工夫
 - ii) 外科的治療法の工夫
 - iii) 外科的治療法後の再燃防止
 - iv) 新しい診断デバイスの利用

【p-C 基礎研究プロジェクト】

- C1) バイオマーカー探索プロジェクト
 - i) 血清プロテオーム解析によるバイオマーカー探索
 - ii) 疾患発症と腸内細菌マーカー
 - iii) 炎症発症におけるバイオマーカー
 - iv) 免疫学的マーカー
 - v) 疾患感受性遺伝子の解析

C2) 腸管再生研究プロジェクト

- i) 消化管上皮再生機構解明と治療応用
- ii) 上皮・間質相互作用による組織修復機構解明

【p-D 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト】

- D1) 国民・患者・一般臨床医への啓発・広報活動
- D2) 専門医育成プログラムの策定

(倫理面への配慮)

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る、2) 意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受けることとし、検体提供の有無により治療に不利益を被ることはない、3) 個人のプライ

バシーの保護を厳密に行う、4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う、5) 研究目的のみ検体を使用しその他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮した。動物実験に関しても、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮が必要であることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。また臨床治験においては 1) 倫理委員会及び医薬品等臨床研究審査委員会で審査し承認を得る、2) 被験者の自由意志に基づいて同意を得られた場合にのみ治験参加とする等、の十分な配慮をおこなった。

B. 研究成果

平成 23 年度研究成果をプロジェクトごとに報告する。

【p-A 総括的疫学解析プロジェクト】

A1) 疾患構造変化の総括

臨床調査個人票データを用い、UC・CD の基礎疫学指標について、県別年齢調整有病率・患者重症度・治療状況などの最新推定値を更新した。また、患者コホート設定、患者情報登録・予後追跡システム構築作業を継続した。解析の結果、本調査研究の開始後にデータ電子化率が著明に増加したことが明らかとなった。またこのデータを用いても、経年的に有病率が上昇傾向にあることが再確認された。電子化データの蓄積こともない、患者属性、疾患の特徴、治療内容などについて経年的変化をみるのが可能になり、本システムの有効活用により信憑性の高い詳細なデータ解析が可能になることが期待される。

A2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析

全国 38 施設共同の症例対照研究として UC のリスク因子の検討を継続した。自記式質問表と臨床調査個人票を用いた解析の結果、UC の家族歴、過去喫煙などの他に、卵や菓子類の摂取頻度が高い者で発生に対するオッズ比 (OR) 上昇を認め、一方虫垂炎の既往で OR 低下を認めた。今後、さらなる対象者数の蓄積により栄養素に関する検討を深めることで、疾患発症メカニズムの考察に重要な知見を提供すると期待される。また、同等のリスク因子解析を CD についても開始した。

【p-B 臨床プロジェクト】

臨床研究プロジェクトでは、平成 22 年度までに開始された多施設臨床研究プロジェクトである「CD 術後の IFX 併用療法の効果についての多施設共同前向き無作為試験」が引き続き継続中である他、「IBD 経過症例における癌サーベイランス法の検討」、「クローン病術後経腸栄養療法の効果の検討」、「CD に対する人工肛門造設症例の長期経過に関する研究」、および「J-TREAT 研究」についてさらなる症例の蓄積とデータ解析が進んだ。これらに加え、新しい臨床研究の立案あるいはその予備検討も図られた。内科プロジェクトとしては、寛解維持中にインフリキシマブ (IFX) の治療効果が減弱する二次無効 CD 症例に対する免疫調節薬あるいは IFX 増量の有用性の検証、あるいはタクロリムスによる治療効果の検証のための臨床研究がおこなわれた。また、UC・CD 診療における特殊な状況に関わる調査についても、治療薬剤使用患者と妊娠転帰との関連解析、高齢者 (65 歳以上) UC・CD において予後に関するリスク因子解析などが開始され、調査研究をおこなった。外科プロジェクトでは、CD 術後長期経過症例における Intestinal failure (Short bowel syndrome) に関する調査研究、UC への肛門病変合併に関する調査研究をおこなった。新しい診断・治療デバイスを用いた IBD 診療の調査研究プロジェクトでは、CD の小腸狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張療法に関する多施設共同前向き試験がすでに開始された他、カプセル内視鏡による CD 診断能の研究、IBD 診療における CT enterography・MRI enterocolonography の意義の検討、さらには IBD 罹患者の癌診断に対する拡大内視鏡像の有用性に関する調査もすすんだ。

B3) の診療標準化コアプロジェクトでは、診断基準・診療ガイドライン・治療指針のアップデートを継続しておこなった。UC 治療指針については、治療選択を示すフローチャートを追加するなどの改訂を行った。CD 治療指針は、生物学的製剤に関する新しいエビデンスなどに配慮するとともに、従来からの治療法についてより詳細に記載するなどの改訂を行った。また、CD 肛門部病変の診断から治療までを一冊にまとめた解説書を作成し、「クローン病肛門部病変のすべて—診断から治療まで—」として 2011 年 10 月に別冊刊行した。本調

査研究版と日本消化器病学会で共同開発されたCD診療ガイドラインは、その後国内承認を受けた治療を加えた追補改訂版を作成し公開した。UC診療ガイドラインは改訂計画が進行中である。

【p-C 基礎研究プロジェクト】

平成23年度からの研究班では、「バイオマーカー探索」と「消化管再生研究」を2大プロジェクトとする目的志向型の基礎研究を展開し、いずれにおいても大きな成果をあげた。

「バイオマーカー探索」においては、白血球由来のHNPが活動期UC患者で高いこと、そしてこの因子がUCの病勢を反映するマーカーとなる可能性が示された。また、アミノ酸プロファイルやTCAサイクル関連分子の変動がUC・CDの診断やUCの活動性評価に有用である可能性が示された。また、LRGや免疫グロブリン糖鎖修飾や、血清HSP47値がIBD患者の診断に有効である可能性が示された。重症度や薬剤反応性の予測マーカーとして、eNOS遺伝子、CXCL-9やある種の薬物代謝酵素の遺伝子多型が有用である可能性が示された。さらにAtoh1分子発現や、DNA二重鎖切断の検索が発癌高リスク群の選別に有効である可能性が提示された。

「消化管再生研究」では、骨髄間葉系幹細胞(MSC)の腸管再生への関与が明らかとなった。すなわちMSC移行が腸炎の回復を促進するとの成果を報告したのみならず、このメカニズムとして、MSC由来gut trophic factorが腸管上皮細胞の増殖を促進する一方でアポトーシスを抑制することを明らかにした。また、腸管上皮細胞の研究も多に進んだ。すなわち正常なマウス大腸上皮細胞を、無血清・無フィーダー条件で、継代操作を経て、一年を超える長期にわたり体外培養する技術を世界で初めて確立した。この成果は、将来的に正常なヒト大腸上皮細胞を体外培養する技術につながり多くの上皮研究に貢献する可能性を強く提示するのみならず、培養細胞を用いた再生医療の可能性をも示唆するものであり、内外から多くの注目を集めることとなった(Nat Med 2012)。

これ以外の基礎研究においても、多くの進展が得られた。すなわち、プロバイオティクス細菌*B. breve*による腸炎抑制機序の解明のみならず、炎症惹起性マクロファージ、骨髄IL-7高産生細胞、PIR-A/B発現樹状

細胞を標的とする治療や、ADAM17結合分子ARP36を分子標的とする治療、乳酸菌培養上清中のポリリン酸を用いる治療、セロトニン機能を調節する新規治療などの検討がすすんだ。

【p-D 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト】

本調査研究班の研究活動とUC・CDの診断・治療・管理知識の普及を目的とし、国民・患者および一般臨床医・医療従事者に向け広く広報・啓発をおこなう本プロジェクトは、前研究班で築いた基盤を利用しさらに活発にすすめられた。国民・患者に対する広報活動のため、各種出版物をアップデートした。これまでに全国でおこなってきた研究成果報告会の内容に、さらに最新情報を加えた市民公開講座を平成23年度には奈良で開催した。また一般臨床医向けには、H23年度には鹿児島県地区で研究成果報告会をおこなった。ここでは遠隔地中継システムを利用し、離島勤務の医師にも啓蒙活動をおこなった。さらに、炎症性腸疾患(IBD)専門医育成のプロジェクト委員会を組織し、IBD診療の実態と専門医の必要性に関する議論を重ねつつIBD専門医育成プログラムの構築を目指していく予定である。

C. 評価

1) 達成度について

新研究班を組織し2年目となる平成23年度では、当初目的に掲げた研究計画を十分遂行することができた。総括的疫学解析では、臨床個人調査票の改訂とこれを利用した情報の電子化が劇的に進み、本邦のIBDに関する疫学解析の最新値が得られることとなった。今後はより一層信頼度の高いデータの公表が即時更新可能になるものとする。臨床プロジェクトは、我が国における診療体系の質的向上を目指すコアプロジェクトは計画通りにすすみ、内容を最新化しながらの改訂作業と公表を継続した。複数の多施設臨床研究も着実に進行し、論文発表に至ったプロジェクトも数多い。新規の臨床研究課題も研究班内で絶えず議論できる状況が続いており、本邦発の研究成果を今後も発信できる基盤は十分整っている。基礎研究プロジェクトでは、プロジェクトを絞って集約した成果が見られ、平成23年度にはNature Medicine誌をはじめ、Journal of Immunology、Inflammatory Bowel Disease誌など、当

該領域の一流誌に多くの研究成果が掲載された他、魅力的な研究が現在も多数進行中である。成果公表プロジェクトは、市民公開講座や医師に対する啓発活動への評価が高く、本班で作成した刊行物も好評であるなど、本調査研究班の活動が社会的に広く認知されている。基礎研究、疫学研究および臨床研究を包括し、研究代表者、分担研究者および研究協力者の有機的連携をもって多面的・複合的にすすめる本研究班の達成度はきわめて高いものであったと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

基礎研究プロジェクトはこれまでも一定の評価を得てきたが、新しく組織した本研究班においてはバイオマーカーと再生医療に焦点を絞った研究が大きな成果をあげている。特に再生研究において、大腸幹細胞の体外培養技術を確立しこれを用いた腸管上皮移植が可能であることを実験的に示した成果は本研究班オリジナルのものであり、Nature Medicine 誌に掲載され、また多くの国際学会でも注目を集めるなど、本研究班の研究成果を強くアピールしている。また、患者・一般医家を含む社会一般に向け本研究班の成果発信を目指す市民公開講座や臨床医向け報告会は、多くの難治性疾患克服事業の中でも評価を受けているプロジェクトであり、広く国民への啓蒙という点でも、また本調査研究班の成果の発信という点でも、社会的な意義がきわめて大きいと考える。

3) 今後の展望について

新組織における最終年度となる平成24年度においては、当初目的とした各プロジェクトを継続することで、IBD 患者の QOL 向上と医療経済への貢献がさらに期待できると考える。患者情報データベースとこの解析で得られる基礎疫学値は、今後長期にわたる IBD 研究のための貴重な情報となるのみならず、重症度別罹患患者数の把握が可能である点など、医療経済的視点でも重要である。臨床プロジェクトにおいては、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインなどの診療指針の継続的改訂作業が継続されるとともに、日本発で良質の多施設臨床研究が数多く成果公表に至るであろう。基礎研究では本研究班による大きな研究成果が着実に

あげられつつある。今後は実際に臨床に有用なバイオマーカーの開発、新しい組織再生治療の開発などの応用技術開発へのシフトもすすむであろう。また、本研究成果の公表と啓発活動を継続することで、難病対策に対する社会的認知がより一層高まるであろう。今後も本研究班の代表者・分担者の研究協力がさらに継続し、「患者 QOL の向上と医療財政への貢献」の具体化のために成果の利用が図られるよう、さらなる研究の進展が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

目標を着実に遂行できた部分が多く、期待された効率で成果があげられた。基礎研究では目的志向型プロジェクト策定によって、臨床応用可能なバイオマーカーの発見、培養大腸上皮細胞を用いる上皮修復技術開発など、今後の大きな進展が期待できると考える。また疫学解析と臨床研究は、分担研究者・研究協力者班員の密接な連携が今後のさらなる効率的研究の進展を促進するものと考えている。

D. 結論

研究代表者、分担研究者および研究協力者の協調的研究体制により、難治性炎症性腸疾患克服のためのプロジェクトを遂行する統合的調査研究を継続した。2年目となる平成23年度においても、疫学解析、臨床プロジェクト、基礎研究、成果の発信と啓発活動の各々で当初目指した成果が確実にあげられた。統合的アプローチによる研究の継続およびその加速により、日常生活における QOL の著しい低下を余儀なくされる炎症性腸疾患患者に対し、高度でかつ均一な水準を維持した診断・治療体系の維持、基礎研究で得られた知見に基づく新しい治療法開発とその臨床応用、およびこれに基づく正しい情報の普及が可能になるものと期待される。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

分担研究報告書

臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究

研究分担者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨：日本における潰瘍性大腸炎（UC）・クローン病（CD）の基礎疫学指標について、最新の推定値を求めることを目的として研究を行った。臨床調査個人票データを用い、県別年齢調整有病率・罹患範囲などについて集計を行った。また、今後の解析項目について、班員に対し希望調査を行った。

共同研究者

氏名：朝倉敬子¹⁾、桑原絵里加¹⁾、井上 詠²⁾

所属：1) 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

A. 研究目的

わが国における潰瘍性大腸炎およびクローン病の罹患率、寛解率、再発率など疫学指標を算出することは、これらの疾患の動態を正しく把握するのに必要であり、また難治性疾患克服対策研究事業の基礎資料としても欠かせない。このため、本年も、引き続き臨床調査個人票からの県別年齢調整有病率他の算出を行った。また、治療の有効性や病態の把握を目的に、男女別罹患範囲、罹患範囲別重症度を検討し、次いで重症度の変化を解析した。更に、臨床に有益な解析を行うために、解析希望の項目について班員に対しアンケート調査を行った。

1. 臨床調査個人票を用いた解析

B. 研究方法

有病率の算出には、臨床調査個人票 2009 年データ（UC、CD とも 2011 年 10 月初旬までの情報に基づく）を使用した。衛生行政報告例（2009 年）における特定疾患医療受給者票所持者数との比較により、都道府県別に国への臨床調査個人票情報提出率を算出し、提出率の高い都道府県について県

別年齢調整有病率を算出した。算出対象は提出率 85%以上の UC35 都府県、CD37 都府県とした。

また、男女別罹患範囲、罹患範囲別の重症度についての検討では、2008 年のデータを使用し、病型は下記に基づき分類した。

UC：1998 年 2 月潰瘍性大腸炎診断基準改定案

CD：2010 年 2 月「新しいクローン病診断基準(案)」

個人票から得られる罹患部位の情報と臨床における罹患範囲の定義は厳密には一致しないため、注意が必要である。まず、UC のうち全大腸炎型は、日本の基準では「横行結腸中央より口側に炎症がある場合」とされるが、個人票から横行結腸中央より口側あるいは肛門側かを判断することは不可能である。このため、欧米型の分類に基づき、炎症の存在が脾彎曲部より口側＝横行結腸を含む口側とした。

また、CD は以下のように分類した。

(1) 小腸型＝空腸・回腸のいずれかに病変あり、盲腸・結腸・直腸にないもの

(2) 大腸型＝盲腸・結腸・直腸のいずれかに病変あり、空腸・回腸にないもの

(3) 小腸大腸型＝空腸・回腸のいずれかと、盲腸・結腸・直腸いずれかに病変あり

(4) 特殊型＝1－3 以外

特殊型は胃・十二指腸型、直腸限局型、盲腸虫垂限局型、多発アフタ型などと分類される。前述の

(1) から (3) に入らないものを特殊型とした。

特殊例の詳細は例数が少ないため、小腸型、大腸型、小腸大腸型の3病型のみ解析した。

重症度は、UCは個人票で用いられる軽症、中等症、重症、劇症のまま解析した。CDについては個人票でIOIBDスコアが使用されているため、0-4点を寛解、5,6点を軽症、7,8点を中等症、9,10点を重症とし4段階にカテゴリ化して解析した。

さらに、電子化データが蓄積してきたため、重症度の変化については、2004年の新規発症例と2008年の症例を登録者の個人番号で連結し、発症時の重症度が4年間でどのように変化したか検討した。

(倫理面への配慮)

貸与される臨床調査個人票データは、連結不可能匿名化データとして入手されるため、貸与時にはすでに個人は特定できず、個人情報保護される。また、磁気ディスクにより貸与される個人票データの保管場所は衛生学公衆衛生学教室疫学データ室(慶應義塾大学医学部3号館322室)とし、部屋の施錠管理、PCのパスワード管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは、研究終了後速やかに返納する。本研究と同一内容の研究計画は2004年12月開催の慶應義塾大学医学部倫理委委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

いずれも巻末の資料に図表を掲載した。

1) 有病率

新たに算出した2009年の数値に加え、これまでに算出済みの数値も記載した。

■ 特定疾患医療受給者証所持者数

2003年: UC 77170名, CD 22340名
2004年: UC 79897名, CD 23100名
2005年: UC 85453名, CD 24396名
2006年: UC 90627名, CD 25700名
2007年: UC 96993名, CD 27834名
2008年: UC 104721名, CD 29301名

2009年: UC 113306名, CD 30891名

■ 電子化データ数(図1):

2003年: UC 40536名, CD 11301名
2004年: UC 47720名, CD 13210名
2005年: UC 48712名, CD 14113名
2006年: UC 42588名, CD 12087名
2007年: UC 46113名, CD 10940名
2008年: UC 51335名, CD 12516名
2009年: UC 90823名, CD 23346名

電子化率は、2009年は全体でUC 80.2%、CD 75.6%であり、以前に比べ約1.5倍増加していた。

■ 県別年齢調整有病率:

1) 選択した地域全体(図2)

2003年: UC 54.1 CD 16.3
2004年: UC 54.1 CD 18.2
2005年: UC 63.6 CD 21.2
2006年: UC 66.5 CD 23.0
2007年: UC 71.8 CD 22.2
2008年: UC 80.2 CD 26.0
2009年: UC 84.5 CD 26.3
(以上、人口10万人あたり)

2) 都府県別

UC) 2003年: 45.3~76.8
2004年: 33.8~70.2
2005年: 37.6~79.9
2006年: 40.7~85.2
2007年: 43.7~89.0
2008年: 54.7~95.0
2009年: 50.0~101.1

CD) 2003年: 11.0~28.2
2004年: 10.0~27.9
2005年: 11.5~32.1
2006年: 12.1~34.5
2007年: 13.1~35.4

2008年：16.6～38.1

2009年：15.8～41.5

(以上、人口10万人あたり)

2) 男女別病型分類 (図3)

UCでは、新規例では男女とも全大腸炎が多いが、特に男性で多かった。更新例では男女とも全大腸炎型が減り、直腸炎型が多くなった。CDでは新規例、更新例とも小腸大腸型が多く半数近くを占めていた。次いで、男性では大腸型が、女性では小腸型が多かった。

3) 病型分類別の重症度 (図4)

UCでは、病型を問わず新規例より更新例に軽症が多かった。罹患部位が広範囲になるほど重症例が多くなった。新規、更新例とも病型別の重症度には男女差は見られなかった。CDも同様に、新規例より更新例に寛解が多かった。新規例では小腸型はその他に比べて寛解が多く、大腸型、小腸大腸型に重症が多くみられた。病型別の重症度には男女差は見られなかった。

4) 連結データを用いた重症度の変遷 (図5)

UCでは男性959人、女性742人が連結可能であり、2004年に中等症以上であった男性543人のうち52%、女性390人のうち69%が軽症になっていた。CDでは男性252人、女性92人が連結可能であり、2004年に軽症以上であった男性197人のうち55%、女性78人のうち54%が寛解になっていた。

D. 考察

有病率の算出については、特定疾患医療受給者証を所持していない患者も存在するため、実際は算出値より高い可能性がある。2009年は個人票の電子化率が例年より上昇した。この高い電子化率のデータを使用した場合でも、有病率は2008年までと大幅な相違はないものの、両疾患とも上昇していた。

電子化データが蓄積してきて、患者属性、疾患

の特徴、治療内容などさまざまな面について経時的な変化をみるのが可能になってきた。電子化率の上昇の理由は明らかではないが、今後も高い電子化率が維持されれば、より信憑性が高く、詳細なデータの解析が可能と考えられる。

2. 疫学に関する班員のニーズ調査

B. 研究方法

臨床に有益な解析結果を提示することを目的として、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の班員を対象に、2011年10月、解析希望項目についてアンケートを行った。方法は研究班の事務局から研究分担者20名、研究協力者58名、研究関係者7名の計85名に対し電子メールで一斉にアンケートを送付した。アンケートは別表のとおりである。

C. 結果

26名より回答を得た。

1) 臨床調査個人票の既存データで解析が可能なもの

- ・年齢により、病像に差があるかどうか (小児対成人、高齢者対非高齢者)
- ・発症年齢の違いによる病像・経過の違い
- ・重症度の時代的変遷
- ・内科的治療の時代的変遷
- ・病型別手術率
- ・手術症例の予後 (手術翌年の状態の解析)
- ・腸管外合併症の頻度・種類および重症度・難治性との関連
- ・寛解後の再燃・増悪因子の解析 (個人票の情報範囲内で)

2) 病歴調査や質問票調査の追加で実施可能な横断的解析

- ・喫煙・虫垂切除と発症 (病像) の関連
- ・妊娠出産に関すること (頻度、発症や重症度との関連)
- ・癌化に関すること
- ・食事に関すること

- ・精神的因子（ストレスなど）に関すること
- ・アレルギー性疾患との関連

3) 患者登録などが必要な縦断的解析

- ・軽快患者の割合、社会的活動の程度（社会復帰率）
- ・個々の症例の経時的変化に関すること
（重症度、病変範囲、長期各種薬剤、特に免疫調整薬投与例、術後予後、再燃率、癌化率、体格や成長について）

4) アンケートの自由記載欄に対する回答

- 制度そのものや調査内容に関する意見が見られた。
- ・限られた時期に多くの書類を作成せねばならず、非常に負担であり記載内容の信頼性低下にもつながっている。
 - ・調査項目を吟味するべき

D. 考察

今回行われた疫学解析に関するニーズ調査は日常的に臨床現場で炎症性腸疾患患者の診療を中心に行っている医師が対象であった。個人票の電子化データを使用して解析可能な項目は順次施行し、追加調査が必要な項目については研究の支援を行えるようにしていく必要があると考えられた。

E. 結論

UC, CD の患者数は増加し続けており、有病率は持続的に上昇傾向にある。今後は、基礎疫学指標の変化を継続的に観察するとともに、変化の理由について検討していくことも重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。書籍として以下のものあり。

- 1) 桑原絵里加、朝倉敬子、武林 亨：炎症性腸疾患の疫学 罹患率、有病率、家族内発症 IBD

炎症性腸疾患を究める（渡辺守編）12-17 ページ
メジカルビュー 東京 2011年

2. 学会発表

- 1) 桑原絵里加、朝倉敬子、武林 亨、西脇祐司、井上詠、日比紀文、渡辺守. 臨床調査個人票を用いた炎症性腸疾患の家族歴に関する解析. 第 22 回日本疫学会学術総会、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

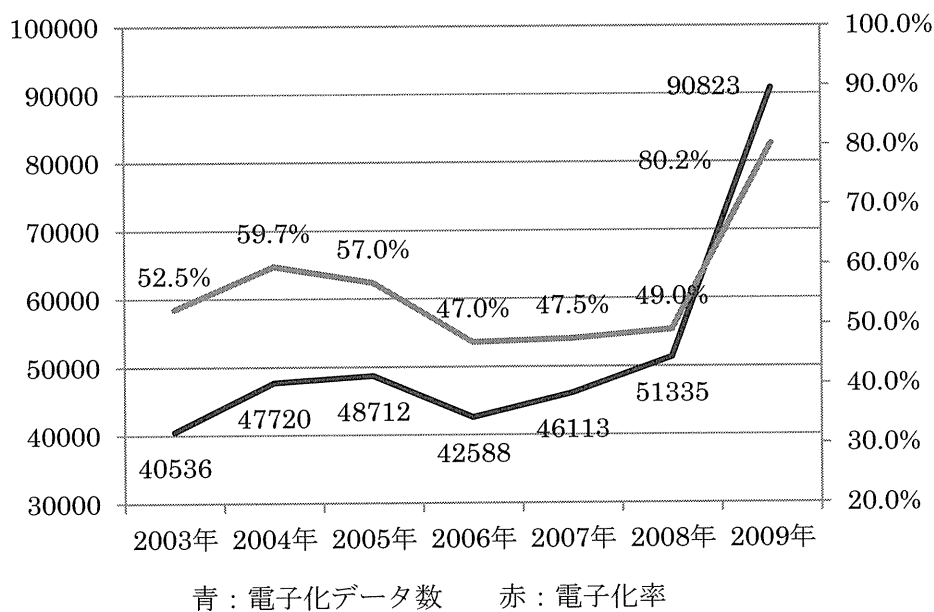
3. その他

なし

<資料>

【図1】 臨床調査個人票電子化データ数・電子化率

UC



CD

